Bisphosphonates et ostéonécrose des maxillaires : énoncé de documentation

PREMIÈRE PARTIE : DOCUMENTATION COLLIGÉE EN RAPPORT AVEC LES BP ET L'ONM

Hubert R. LaBelle, DDS, LL. M., FAIDS, FADQ
Astrid Lauterbach, HD

Cet article paraîtra en deux parties. La première, publiée dans ce numéro, présente une documentation colligée en rapport avec les bisphosphonates (BP) et l'ostéonécrose des maxillaires (ONM). La deuxième partie, qui sera publiée dans un numéro ultérieur, évalue certains facteurs de risque prédisposant à l'ONM et souligne quelques recommandations émises tout récemment par le American Dental Association (ADA) quant à la prudence que les dentistes doivent exercer envers les BP.

RÉSUMÉ

Après une brève incursion historique dans le monde des allumettes, nous en venons aux pyrophosphates et, de là, à l'ostéonécrose des maxillaires.

Nous passons ensuite à une molécule appelée bisphosphonate, laquelle s'est révélée d'une grande efficacité antiostéoclastique et est d'usage courant pour contrer l'ostéoporose et certaines situations de nature oncologique.

Nous décrivons ici le mode d'action des bisphosphonates (BP) et l'ostéonécrose des maxillaires (ONM).

SUMMARY

A brief excursion into the world of match manufacturing reveals the similarities between pyrophosphonate and bisphosphonate molecules.

The latter has great anti-osteoclastic effectiveness, making it very useful in fighting osteoporosis and in some oncological treatments.

We aim to show the mode of action of the bisphosphonates and summarily describe osteonecrosis of the jaw.

MOTS CLÉS
KEYWORDS

Bisphosphonate
Ostéonécrose des maxillaires
Ostéoblastes
Ostéoclastes
Apoptose
Maxillaire
Mandibule

ABRÉVIATIONS – ABBREVIATIONS

ADA	American Dental Association
BP	Bisphosphonate
CSM	Cellules souches mésenchymateuses
NICO	Neuralgia Indicator Cavitational Osteonecrosis
ONM	Ostéonécrose des maxillaires

PREMIÈRE PARTIE
Documentation colligée en rapport avec les BP et l'ONM

Introduction et généralités

Une multitude de patients nous rapportent faire usage de bisphosphonates sous les noms commerciaux Fosamax (2e génération) et Actonel (3e génération), pour ne citer que les plus fréquents. Le plus souvent, ceux-ci sont prescrits *per os* pour contrer les effets de l'ostéoporose postménopausique. L'usage à long terme des BP a révélé la possibilité d'une importante complication en ce qui a trait à l'ostéonécrose des maxillaires.

Les BP sont utilisés dans l'ostéoporose depuis plus de vingt ans par suite de leur effet inhibiteur sur les ostéoclastes résorbant l'os, ainsi que pour contrer d'autres maladies métaboliques du calcium et de l'os (maladie de Paget, métastases squelettiques).

Qu'en est-il de l'historique de l'ONM?

Déjà au XIIe siècle, l'Arabe Bechil, suivi au XVIIe siècle par l'Allemand Brand, connaissait le phosphore (du grec *phos* qui signifie lumière et *phoros* qui signifie porte). Cet élément de la croûte terrestre se présente sous trois formes différentes : le phosphore blanc, rouge et noir. Le blanc est toxique tandis que les deux autres ne le sont pas. En 1831, le médecin français Charles Sauria (1812-1895) invente l'allumette à friction. À cette époque, on découvre qu'en ajoutant du phosphore blanc sur la tête d'une allumette, l'ignition se fait plus facilement *(strike anywhere)*. L'année suivante commence à Vienne la fabrication industrielle des allumettes sous l'initiative de l'Allemand Kammerer. Le premier cas d'ONM est rapporté en 1839. Déjà à la fin du XIXe siècle, on décrivait cette nécrose phosphorée des maxillaires chez les ouvriers qui manipulaient du phosphore blanc dans les manufactures d'allumettes[1].

Cette maladie a été connue sous l'appellation « phossy jaw », chez les anglophones, et « kieferphosphornekrose », chez les Allemands. C'est l'époque de la révolution industrielle.

Cette industrie devient très profitable, et les travailleurs à bas salaire s'affairent de 10 à 15 heures par jour tout en respirant des vapeurs de phosphore, lesquelles sont métabolisées par l'organisme pour former de puissants N-bisphosphonates (N-BP). Aujourd'hui, les N-BP oraux ou intraveineux, comme les vapeurs de phosphore l'étaient, sont absorbés par les ostéoclastes, ceci ayant pour effet de réduire ou de modifier le remodelage osseux.

L'os alvéolaire des maxillaires offre un remodelage plus rapide que les os longs. Il est donc une meilleure cible pour la toxicité des BP.

Par suite d'une réglementation grâce à laquelle le phosphore rouge a remplacé le phosphore blanc, cette situation désastreuse a été corrigée. Dans une situation similaire, vers 1917, l'ingestion et l'absorption de radium chez les peintres de cadrans lumineux ont eu des effets néfastes, provoquant des ONM accompagnées d'hémorragies gingivales et de douleurs dentaires et aux maxillaires, pour aboutir à des tumeurs du maxillaire inférieur (ostéosarcomes).

Le terme en usage était « radium jaw ». Une poursuite en justice intentée par les ouvrières de ce domaine, surnommées « radium girls », est inscrite dans les annales judiciaires contre la United States Radium Corporation[2].

De retour à l'industrie des allumettes, voici une description faite par le Odontologic Museum du Royal College of Surgeons de Londres, en Angleterre.

> *The patient was a 35-year-old matchmaker who presented with external swelling and in a debilitated state from inability to take solid food. Extending from ear to ear along the line of the jaw was a chain of ulcerated openings, from which there was profuse discharge and through any of which a probe could reach dead bone. Inside the mouth, the toothless alveolar process was seen bared of soft parts in its whole extent, the bone being rough and brownish-black. The gum gaped widely away from the dead jaw and had receded so as to leave it above the natural level of that bone; a probe could be passed easily either in front or behind the bone toward the sinuses of the neck. Under chloroform, the jaw was removed by dividing it at the symphysis and dragging the two halves out separately*[3].

Plus près de nous, en 2003, Robert Marx est le premier à décrire cette maladie[4]. Malgré une médecine d'avant-garde du 21e siècle, et certes pour des raisons plus nobles et plus humanitaires, l'ONM revient nous hanter. En effet, des médicaments à base de bisphosphonate, administrés par voie intraveineuse ou orale, ont été impliqués comme facteurs de risque dans l'exposition d'os nécrotique au niveau des maxillaires.

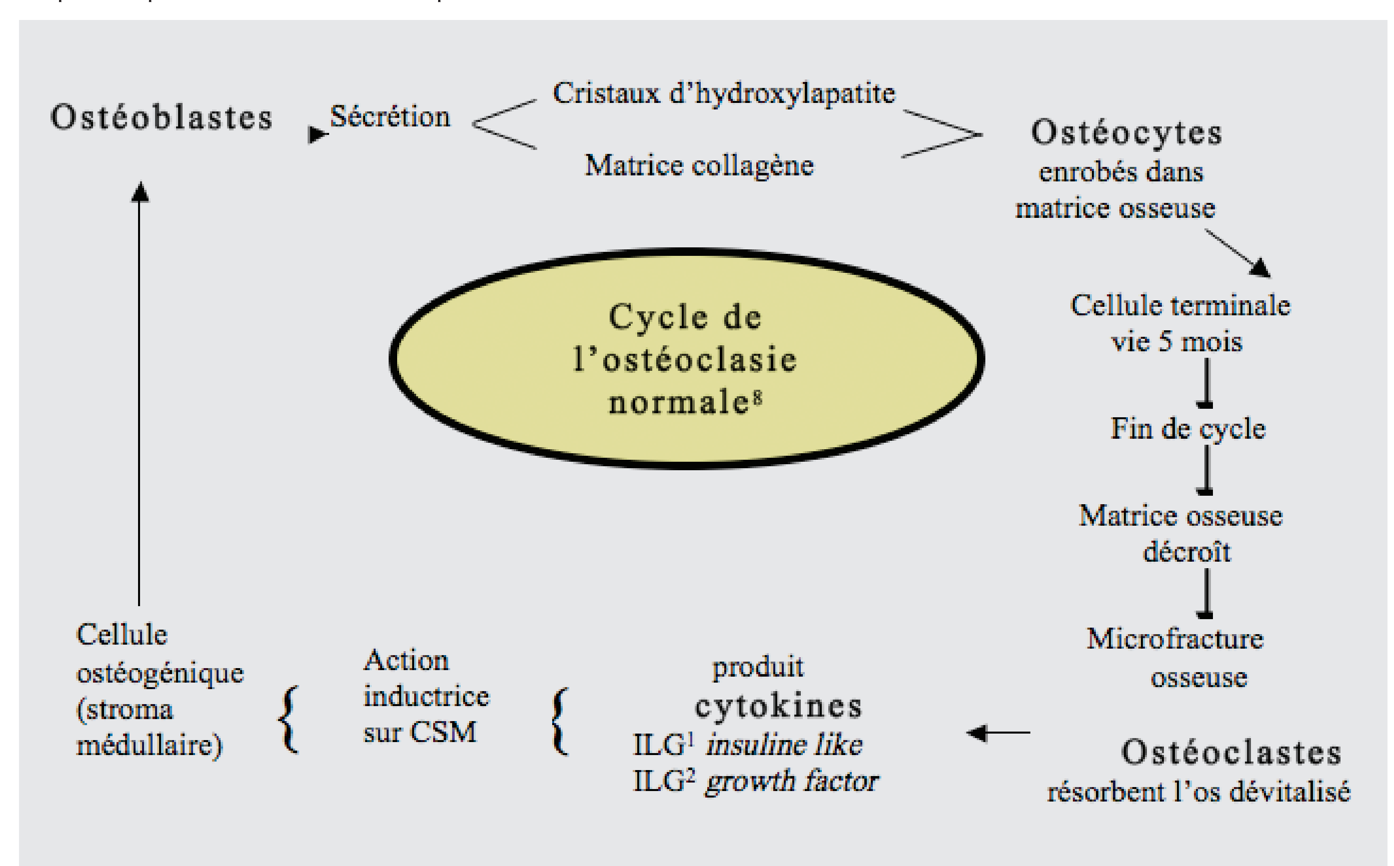
Dernièrement, l'incidence des ONM, plus marquée en raison de l'utilisation à fortes doses des BP dans le traitement du cancer, a éveillé toute l'attention du dentiste, bien qu'il soit beaucoup plus sujet à traiter des patients médicamentés aux BP à des doses plus faibles, qui présentent moins de risques. Cependant, une incertitude persiste[5].

Plusieurs études ont donc été entreprises, notamment en Australie, par le *New England Journal of Medicine*, par l'Osteoporosis Center et par la Creighton University.

Soulignons que déjà en 2005 et en 2006, le Dr Denis Forest sonnait l'alerte dans le *Journal de l'Ordre des dentistes du Québec*[6].

Cycle de l'ostéoclasie normale

Puisque les entités ostéoblastes/ostéoclastes joueront un rôle majeur dans cet article, nous présentons en préambule le tableau ci-après, qui établit leur cheminement à l'intérieur du cycle de l'ostéoclasie normale[7].



Les bisphosphonates et leur mode d'action

Les BP sont des analogues synthétiques du pyrophosphate dérivant de l'acide pyrophosphorique ($H4P2O7$)[9]. L'oxygène est remplacé par un carbone. Ce sont des dérivés de synthèse de type P-C-P (phosphore-carbone-phosphore) non présents dans l'organisme.

Sans entrer dans tous les détails de leur structure, mentionnons les alkylbisphosphonates et les aminobisphosphonates. Ces derniers inhibent les précurseurs des ostéoclastes tandis que les premiers agissent sur les ostéoclastes matures. Les alkyl BP sont métabolisés dans les cellules et agissent sur le métabolisme cellulaire jusqu'à l'apoptose des ostéoclastes, en raccourcissant leur durée de vie.

On a aussi tendance à établir deux classes de BP, ceux ne contenant pas d'azote et ceux contenant de l'azote, qu'on identifiera par N-BP[10].

ANALOGIE DE LA STRUCTURE DES PYROPHOSPHATES ET DE CELLE DES BISPHOSPHONATES

LA MOLÉCULE

```
     OH          OH                    OH      R1      OH
     |           |                     |       |       |
O =  P —— O —— P = O             O  =  P  ——  C  ——   P =  O

     OH          OH                    OH      R2      OH
      Pyrophosphate                      Bisphosphonate
```

La chaîne latérale R_1 des premières générations de BP est soit un atome d'hydrogène (H) ou un atome de chlore (Cl). Dans les BP les plus récents, R_1 est un groupement hydroxyle (-OH) qui, en chélatant le calcium, permet d'augmenter l'affinité pour le minéral osseux. La présence d'un radical OH sur l'axe P-C-P augmente l'affinité des BP pour l'hydroxylapatite.

La chaîne latérale R_2 est celle qui est responsable des propriétés pharmacologiques; elle détermine le pouvoir antirésorptif des BP au site osseux et donne l'activité antiostéoclastique (méthyle CH3). Des modifications de cette chaîne ont ainsi permis d'augmenter l'activité antiostéoclastique des BP et conduit à l'élaboration de **trois générations de BP.** En ajoutant un atome d'azote N à ce groupe R_2, on obtient les aminobisphosphonates.

GÉNÉRATION ET PUISSANCE RELATIVE DES BP

STRUCTURE MOLÉCULAIRE ET PUISSANCE DES BP COMMERCIALISÉS[11]

DCI	NOM COMMERCIAL	VOIE D'ADMINISTRATION	R1	R2	PUISSANCE
BISPHOSPHONATES 1re GÉNÉRATION : SANS FONCTION AMINE					
Etidronate	DIDRONEL®	Orale	OH	CH3	1
Clodronate	CLASTOBAN® LYTOS®	Orale, IV Orale	Cl	Cl	10
Tiludronate	SKELID®	Orale	H	S-Cl	10
AMINOBISPHOSPHONATES 2e GÉNÉRATION					
Pamidronate	AREDIA®	IV	OH	CH2- CH2- NH2	100
Alendronate	FOSAMAX® FOSAVANCE®	Orale Orale	OH	CH2- CH2- CH2- NH2	1 000
AMINOBISPHOSPHONATES 3e GÉNÉRATION					
Risédronate	ACTONEL®	Orale	OH	CH-N	5 000
Ibandronate	BONDRONAT® BONIVA®	IV Orale, IV	OH	CH2- CH2- N- C5H11	10 000
Zolédronate	ZOMETA® ACLASTA®	IV 1 inj./mois IV 1 inj./an	OH	CH2- N N	20 000

Le mode d'action des amino-BP ou N-BP est plus complexe, car il dépend de la dose utilisée. Les N-BP agissent par inhibition de l'enzyme clé de l'acide mévalonique en inhibant la prolifération, la différentiation et la migration des précurseurs des ostéoclastes.

En clinique, l'usage le plus fréquent rencontré et indiqué dans les traitements de l'ostéoporose postménopausique a trait aux N-BP.

Plusieurs études ont confirmé leur efficacité pour contrer l'incidence des fractures vertébrales par suite de la modification de la microarchitecture de l'os trabéculaire.

Les BP adhèrent à l'hydroxylapatite lors du remodelage osseux et sont absorbés par les ostéoclastes dont ils inhibent l'action. On leur attribue en plus des propriétés anti-inflammatoires et un effet anti-tumoral[12]. Les amino BP ont un effet direct sur l'ostéoclaste, induisant son apoptose par inhibition du cycle mévalonate. Bien que certains auteurs doutent de l'activation des ostéoblastes pour la formation d'os normal, les BP pourraient provoquer une augmentation de la minéralisation osseuse. Cette augmentation laisse croire que le couplage entre ostéoclastes et ostéoblastes est possiblement perturbé.

Quand un BP est lié à l'os minéral, les ostéoclastes résorbent à la fois l'os et le BP. Au cours de la formation de l'os, le BP, étant à la surface de l'os, persiste jusqu'à la fin de la résorption par les ostéoclastes. Ceci expliquerait que l'inhibition de la résorption osseuse se poursuit même après que le traitement par BP est interrompu.

Il faut préciser qu'on a aussi recours aux BP, mais à des degrés divers et très souvent en les administrant par voie parentérale à fortes doses et pour des durées prolongées, dans des cas de pathologies squelettiques oncologiques (myélomes ou cancers du sein métastasiques).

La pathogénie, à ce jour, n'est pas très bien comprise, compte tenu de la localisation de cette nécrose : les BP pourraient modifier la vascularisation osseuse par diminution du débit artériel et par augmentation de la pression veineuse intraosseuse, créant une hypoxie.

Les maxillaires sont des os à haut remodelage, soumis à des contraintes mécaniques importantes. Dans le tissu osseux sain, il y a un équilibre entre résorption et construction osseuse, et entre l'action des ostéoclastes et des ostéoblastes, ce qui est nommé le remodelage osseux. Un déficit en faveur de la résorption mène à l'ostéoporose. Le remodelage osseux dépend donc du couplage entre ostéoblastes et ostéoclastes. Si le remodelage est très diminué, il n'a plus la faculté de répondre à des contraintes mécaniques. Le mécanisme de réparation est plus lent et l'augmentation de microfractures pourrait conduire à l'ostéonécrose.

Par suite de leur effet angiogénique, les BP provoqueraient des lésions ischémiques dans les os des maxillaires. De plus, l'os des maxillaires est aussi en contact avec un milieu septique. Ce remodelage diminué favoriserait la nécrose. Un des agents en cause serait l'*actinomyces*. On voit donc que les BP ont une activité bien spécifique qui modifie et retarde l'activité ostéoclastique.

Effets indésirables à prévenir

Les BP ont été approuvés au Canada en 1995. Quelques années plus tard, on relevait certains effets gastro-intestinaux. En parcourant les recommandations du Bureau de la surveillance des médicaments, nous verrons à nous familiariser avec les BP.

Quelques recommandations étaient entre autres énoncées pour éviter les risques d'irritation de l'œsophage (œsophagite) quant au mode d'emploi.

1- Prendre le comprimé avec un grand verre d'eau (200 à 250 ml) peu minéralisée (Ca et Mg réduisent sa biodisponibilité) 30 minutes avant la prise de tout aliment au début de la journée ou deux heures avant ou après un repas, si pris au cours de la journée.
2- Le patient doit demeurer debout ou assis pendant au moins 30 minutes après avoir pris le comprimé et après son premier repas de la journée, pour éviter des troubles œsophagiens.
3- Être atteint de troubles de l'œsophage (retardant la vidange) et ne pas pouvoir rester debout ou assis pendant 30 minutes font partie des contre-indications.
4- Interrompre la médication, si difficulté avec la déglutition, douleur rétrosternale ou sensation de brûlure, puis consulter son médecin[13].
5- Contre-indications en cas d'insuffisance rénale aiguë sévère, hypocalcémie, grossesse et allaitement.

Effets indésirables transitoires[14]

Ces effets sont banals et régressent dans les 48 heures après l'administration.

- Syndrome pseudogrippal avec hausse de la température, frissons, sensation de fatigue, arthralgies et myalgies.
- Manifestations digestives : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, œsophagite, ulcérations buccales, parfois ulcères d'estomac et sécheresse buccale.
- Formule sanguine perturbée : anémies, thrombocytopénies, leucopénies, pancytomies.

- Effets neurologiques : céphalées, vertiges, hypoesthésie ou hyperesthésie, dysgueusies.
- Des manifestations oculaires de type uvéite ou conjonctivite peuvent survenir.

Ostéonécrose

L'ONM (appelée familièrement l'ostéonécrose phosphorée) se présente sous forme d'une exposition osseuse apparaissant de manière spontanée ou après un acte dentaire lorsque, suivant une ablation dentaire, il y a retard de cicatrisation de l'alvéole. L'exposition osseuse évolue vers une augmentation. La douleur est variable et, parfois, on note une tuméfaction localisée et un écoulement purulent[15].

Description clinique

Les nécroses maxillaires pourraient se décrire comme des lésions buccales avec mise à nu d'os de couleur jaunâtre-blanchâtre au niveau des maxillaires ou du palais dur. Il n'y a aucune tendance à la cicatrisation secondaire après 6 à 8 semaines; à la périphérie, on retrouve des ulcérations et des œdèmes des tissus mous. L'os à nu est indolore ou le patient se plaint de fortes douleurs à la mâchoire, accompagnées d'une infection des tissus mous[16].

Comme il a été dit précédemment, l'ONM peut être asymptomatique pendant des semaines ou des mois. Elle est identifiée par une exposition d'os dans la cavité buccale. Les sites devenant infectés secondairement, les lésions deviennent symptomatiques. Les symptômes sont de la douleur, de l'enflure, de l'inflammation, la mobilité de dents stables auparavant, du drainage. Certains patients peuvent présenter des symptômes atypiques, tels qu'un engourdissement, de la dysesthésie ou un changement inattendu au niveau des muqueuses ou du parodonte.

L'ostéonécrose affecte le plus fréquemment les hanches, les genoux et les maxillaires. Il va de soi que nous nous limiterons aux maxillaires, un domaine qui touche de près le domaine médico-dentaire.

L'ONM est une maladie sévère de l'os qui affecte les maxillaires, mais plus fréquemment la mandibule. Les lésions osseuses et la nécrose sont le résultat d'une réduction de l'apport sanguin local (ischémie)[17]. Cette affection se situe dans la catégorie des nécroses ischémiques ou avasculaires.

L'ONM peut ressembler :

- à un abcès dentaire;
- à un ulcère sous une prothèse dentaire.

Au stade initial, la radiographie est normale; à un stade plus avancé, il y a des zones hypodenses à bords irréguliers qui peuvent se révéler être des séquestres osseux. Soulignons dès le départ que 95 % des ONM surviennent secondairement à un traitement prolongé par BP intraveineux à hautes doses, selon Woo et collab.[18]

Les diagnostics différentiels ci-après peuvent être soulignés :

- Ostéoradionécrose
- Parodontopathologie (Guna)
- Ostéomyélite
- Alvéolite
- Pathologie périapicale
- Trauma d'origine prothétique
- Sinusite
- Tumeur osseuse

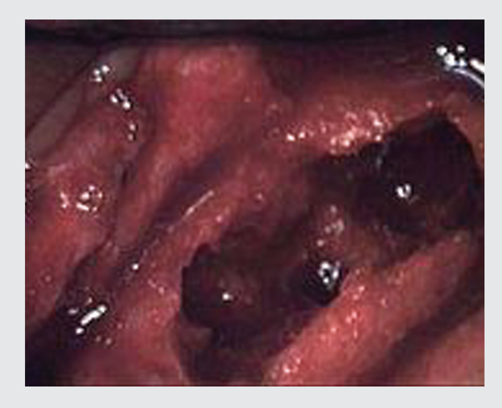
Névralgie faciale sévère : NICO

La douleur peut être sévère si les dents ou le trijumeau sont en cause. Parfois, il n'y a aucune douleur. Une névralgie faciale sévère qui se manifeste pourra être diagnostiquée par NICO (Neuralgia Indicator Cavitational Osteonecrosis), névralgie incitée par ostéonécrose cavitaire. L'os ayant subi un déficit vasculaire développe une moelle fibreuse, résultant parfois en un espace vide (ostéocavitation) typique de l'ostéonécrose. Aussi, la diminution de l'apport sanguin peut contribuer à la formation de caillots de sang dans l'os spongieux.

L'ostéonécrose favorise une croissance bactérienne dans la moelle osseuse. La haute fréquence des infections dentaires et parodontales présente un risque particulier pour l'ONM. Les mêmes microorganismes identifiés dans les parodontites et les dents dépulpées se retrouvent dans les lésions d'ONM à l'état chronique.

Ostéonécrose de la mâchoire[19]

Les lésions osseuses et la nécrose surviennent à la suite d'une réduction de l'apport sanguin local (ischémie) = nécrose ischémique ou ostéonécrose avasculaire.



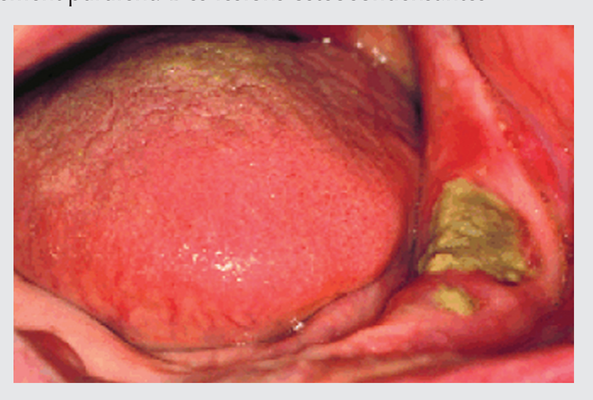
Nécrose zone molaire[20]

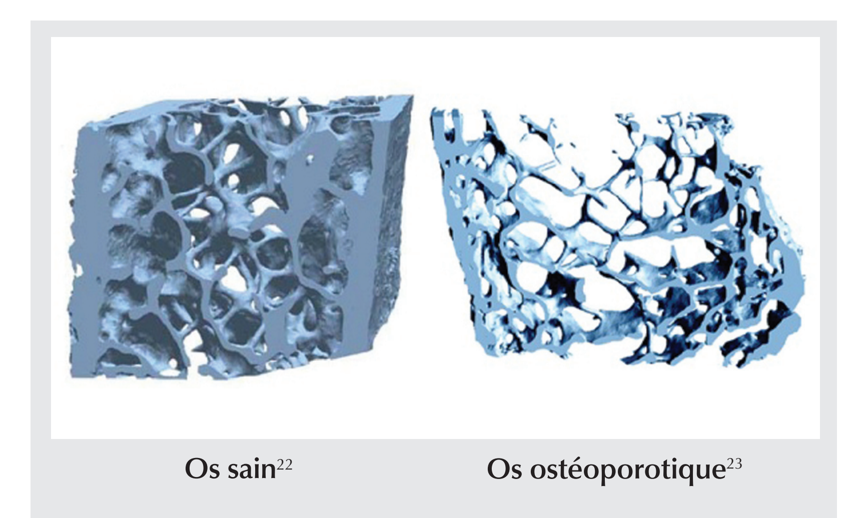
Exposition de l'os après 6 à 8 semaines. Aspect blanchâtre, séquestres, inflammation gingivale séropurulente. Incidence mandibulaire 66 %, maxillaire 26 %.



Exposition osseuse nécrotique[21]

Un patient âgé de 81 ans souffre d'un adénocarcinome de la prostate diagnostiqué en 1995, compliqué de multiples métastases osseuses et fractures pathologiques du bassin. Du zolédronate (zométa® 4 mg) est administré mensuellement depuis août 2002. Le patient est hospitalisé deux ans plus tard après apparition d'une fistule cutanée mandibulaire gauche avec écoulement purulent. Des lésions ostéocondensantes conduisent à une biopsie qui ne révèle aucune cellule maligne. Une ostéonécrose est alors diagnostiquée et le zolédronate stoppé. Une séquestrectomie est effectuée sous amoxilline.





Os sain[22] Os ostéoporotique[23]

Indications

Les BP sont des molécules qui sont indiquées dans le traitement de l'ostéoporose et de certaines métastases osseuses. Ces molécules simulent la molécule de pyrophosphate qui se trouve dans l'os, mais à la différence de celle-ci, elles sont difficilement résorbées par les ostéoclastes.

Elles sont utilisées pour contrecarrer une résorption osseuse excessive menant à des hypercalcémies ou à des atteintes osseuses susceptibles de générer douleur ou fracture.

Hypercalcémie maligne

Au chapitre des **hypercalcémies** malignes, on rencontre une ostéolyse excessive et une insuffisance de l'excrétion rénale. Les BP agiront sur la composante osseuse inhibant son catabolisme. C'est une complication très fréquente des affections malignes, telles que le cancer du poumon et du sein, ou les atteintes hématologiques. Comme autre indication des BP, l'ostéolyse d'origine tumorale (cancer primitif de l'os ou métastase généralisée) contribue à la libération de facteurs activant les ostéoclastes.

Maladie de Paget

Enfin, les BP sont aussi utilisés dans la maladie de Paget, qui se manifeste par un remaniement anarchique du tissu osseux.

Ostéoporose postménopausique ou cortisonique

Cependant, c'est surtout en rapport avec des patientes **ostéoporotiques postménopausées** que le dentiste sera appelé à traiter. Les BP ont un effet bénéfique sur l'**ostéoporose postménopausique ou cortisonique**. Ils contribuent à augmenter la densité minérale osseuse et diminuent aussi les risques de fracture.

Les BP les plus utilisés dans de tels cas sont l'alendronate ou le risédronate, de manière continue ou espacée, par exemple une prise par semaine.

Comme nous l'avons vu précédemment, leur biodisponibilité étant faible, un suivi rigoureux est nécessaire lors de la prise[24].

PRINCIPAUX PRODUITS UTILISÉS ET POSOLOGIE[25]				
DCI	NOM	VOIE D'ADMINISTRATION	POSOLOGIE USUELLE	INDICATIONS
LES BP DE 1re GÉNÉRATION (NON AZOTÉS)				
Clodronate	Clastoban®	Voie orale Voie injectable	1 600 mg / j 2 400-3 200 mg / j	Cancérologie
Etidronate	Didronel®	Voie orale	400 mg / j pendant 14 j / mois	Ostéoporose Paget Hypercalcémie
Tiludronate	Skelid®	Voie orale	400 mg / j	Paget
LES AMINO-BP DE 2e ET DE 3e GÉNÉRATION				
Pamidronate	Arédia® Ostépam®	Voie injectable	15-90 mg / mois	Cancérologie Paget
Alendronate	Fosamax® Fosavance® Adrovance®	Voie orale	10 mg / j 70 mg / semaine	Ostéoporose
Risédronate	Actonel®	Voie orale	5 mg / j 35 mg / semaine	Ostéoporose
Zolédronate	Zométa®	Voie injectable	4 mg / mois	Cancérologie
Ibandronate	Bonviva®	Voie orale	150 mg / mois	Ostéoporose

En raison de certains effets indésirables plausibles, tels que l'ONM, il est hautement suggéré d'effectuer les soins dentaires avant l'administration des BP.

BIBLIOGRAPHIE

1- Carrel, J. P. et collab. Phosphore et bisphosphonates : ou quand on oublie les leçons du passé! *Med Buccale Chir Buccale,* vol. 12, nº 1 2006, p. 8.

2- United States Radium Company (Famous radium girls law suit), 1926.

3- Slim, L. The return of the dreaded 'Phossy Jaw'. *RDH magazine*, juillet 2009.

4- Marx, R. E. Uncovering the cause of 'Phossy Jaw'. *Journal of Oral Maxillo Facial Surgery*, 2356-2361.

5- « Ostéonécrose du maxillaire », http://fr.wikipedia.org/wiki/ost%C3%A9on%c3%A9crose_du_maxillaire, page 3.

6- Forest, D. Les bisphosphonates et l'ostéonécrose des maxillaires. *JODQ*, vol. 42, p. 202, 2005 et vol. 43, p. 317, 2006.

7- Osteoclasia - The absorption and destruction of bone tissue, *Dorland's Medical Dictionary*, 25th edition.

8- Chawket, M. Une nouvelle entité clinique : l'ostéonécrose maxillaire induite par les bisphosphonates. *Le chirurgien-dentiste de France « Pathologie formation continue »*, U California, LA, USA, nº 1283-1284, p. 24.

9- Robertson, A. Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates. *Forum Médical Suisse*, 2007; 7 : 408-412.
www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2007/2007_18/2007_18_240.PDF

10- Précité 5, p. 6.

11- Chauzy, M. *Les bisphosphonates et l'implantologie.* Mémoire de maîtrise présenté et soutenu le 30 sept. 2008, Bordeaux II, directeur de mémoire : Dr Michael Halberstam.

12- Précité 1, p. 11.

13- McDonald, L. Bureau de surveillance des médicaments, BSP.
http://www.pharmacorama.com/rubriques/output/anion3_1php, p. 3.

14- Précité 1, p. 12, et Vidal. *Recommandations et pratique*, 2e édition, 2007, p. 884.

15- Junod, A. F. et collab. Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates. *Revue médicale suisse*, sujet pharmacologie, nº 3039.

16- *Ibidem*.

17- Précité 5, p. 2.

18- Woo, S. et collab. Bisphosphonates and osteoporosis of the jaws. *Ann Internal Med*, 2006; 144 (10) : 753-61.

19- Précité 5, p. 1, photo.

20- Photo, www.dentalespace.com/dentiste/formation/304-patients-sous-bisphosphonates-quelles-precautions-prendre.htm.

21- Précité 15, photo.

22- Précité 20, photo.

23- *Ibidem*.

24- Précité 1, p. 12.

25- Précité 20.